



TITLE:

乏精子症に対する methylcobalamin大量療法の有用 性に関する研究

AUTHOR(S):

森山, 浩之; 中村, 浩二; 三田, 憲明; 藤原, 英祐; 世古,
昭三; 山崎, 彰彦; 水谷, 雅巳; 相模, 浩二; 北野, 太路

CITATION:

森山, 浩之 ...[et al]. 乏精子症に対するmethylcobalamin大量療法の有用
性に関する研究. 泌尿器科紀要 1987, 33(1): 151-156

ISSUE DATE:

1987-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/119003>

RIGHT:

乏精子症に対する methylcobalamin 大量療法 の有用性に関する研究

広島大学医学部泌尿器科学教室（主任：仁平寛巳教授）

森 山 浩 之 ・ 中 村 浩 二

三 田 憲 明 ・ 藤 原 英 祐

世 古 昭 三 ・ 山 崎 彰 彦

水 谷 雅 巳 ・ 相 模 浩 二

双三中央病院泌尿器科（部長：北野太路）

北 野 太 路*

STUDIES ON THE USEFULNESS OF A LONG-TERM, HIGH-DOSE TREATMENT OF METHYCOBALAMIN FOR PATIENTS WITH OLIGOZOOSPERMIA

Hiroyuki MORIYAMA, Koji NAKAMURA, Noriaki SANDA,

Eisuke FUJIWARA, Shouzo SEKO,

Akihiko YAMAZAKI, Masami MIZUTANI and Koji SAGAMI

From the Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine

(Director: Prof. H. Nihira)

Taiji KITANO

From the Department of Urology, Futami Central Hospital

(Chief: Dr. T. Kitano)

Methylcobalamin ($\text{CH}_3\text{-B}_{12}$) was administrated in a dose of 6 mg per day (group A, 16 cases) or 12 mg per day (group B, 23 cases) for 16 weeks to patients with oligozoospermia.

There was no difference between group A and group B regarding vitamin B_{12} concentrations in the serum or seminal fluid. $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$ appeared to be transported to seminal fluid very efficiently. However, results from group A and group B did not differ with respect to this parameter. The efficacy rate for group A was 37.5% and that for group B was 39.1%. From these results, it was concluded that a long-term, high dose treatment of $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$ was useful for the treatment of patients with oligozoospermia. Since the efficacy rates were not different between the two groups, 6 mg per day would be the recommended dose. Clinical adverse reactions were observed in one patient in each group. Drug-related laboratory adverse reactions were observed in only one patient in group B.

Key words: Male infertility, Methylcobalamin

緒 言

男子不妊症は男子外来患者の10%程度を占める¹⁾ 重

要な疾患である。男子不妊症の病因の多くは睾丸における造精機能障害によるが、その原因に関しては不明な点が少ない。したがって造精機能障害に対する治療に関してはまだ確立したものがなく、様々な薬物

*現：中電病院泌尿器科

療法が試みられているのが現状である。vitamin B₁₂ (V-B₁₂) は乏精子症を合併した悪性貧血患者に投与され、貧血の正常化とともに精液所見も正常化したという報告²⁾より男子不妊症に対する有用性が示唆された。

ヒト生体内では V-B₁₂ としては cyanocobalamin (CN-B₁₂), hydroxocobalamin (OH-B₁₂), dimethylbenzimidazole cobamide coenzyme (DBCC), および methylcobalamin (CH₃-B₁₂) という4種の同族体の存在が知られている。このうち DBCC および CH₃-B₁₂ がヒト生体内における主要形態で、前者は肝内における主要貯蔵型であり、後者は主として血清中に存在している。また両者とも生体内において補酵素活性を有している³⁾。最近この補酵素活性を有する CH₃-B₁₂ が乏精子症例の治療に有用であったとする報告^{4,5)}がみられる。そこで著者は乏精子症例に対して CH₃-B₁₂ の大量投与による治療を試み、その治療成績および血清中、精漿中の総 V-B₁₂ 濃度の変動について検討した成績を報告する。

対象および方法

1984年3月より1985年8月までの18カ月間に広島大学医学部附属病院泌尿器科不妊外来、および双三中央病院泌尿器科を受診した男子不妊症例のうち、血中の LH, FSH, testosterone が正常範囲内の乏精子症39例を対象とした。投与方法は CH₃-B₁₂ 6mg (16例) ないし 12mg (23例) を1日量とし、16週間にわたり経口投与した。CH₃-B₁₂ 投与前、投与中および投与後の精子濃度、精子運動率、血清中、精漿中の総 V-B₁₂ 濃度を測定した。また睾丸容量の測定、血中の LH, FSH, testosterone の測定および肝、腎機能検査を投与前後に施行した。精液検査は原則として5日間の禁欲後、用手法で得られた精液を白血球算定用メランジュールを用いて行なった。睾丸容量の測定には那須らの考案による睾丸測定器⁶⁾を用いた。血中の LH および FSH はミドリ十字社製キットによるRIA 2抗体法により測定し、testosterone の測定は血清をエーテル抽出後に T-11α-hemisuccinate-BSA を抗原として得られた特異性が高い抗体を使用し、RIA 法により行なった。血清中、精漿中の総 V-B₁₂ 濃度は第1ラジオアイソトープ研究所の Phadebas B₁₂ test kit を用い radioassay 法で測定した。

Table 1 に 6mg 投与群および 12mg 投与群の患者背景因子を示したが、両群の患者年齢、結婚時年齢、不妊期間、配偶者年齢などには有意差を認めなかった。合併症は 6mg 投与群で糖尿病1例、12mg

Table 1. 患者背景因子

項 目	層 別	6mg	12mg	検定
年 齢	25歳未満	0 (0)	1 (4.4)	N.S.
	25 ~ 29	4 (25.0)	3 (13.0)	
	30 ~ 34	8 (50.0)	11 (47.8)	
	35 ~ 39	4 (25.0)	7 (30.4)	
	40歳以上	0 (0)	1 (4.4)	
平均年齢		32.3 ± 3.6	32.2 ± 4.8	
結 婚 年 齢	25歳未満	2 (12.5)	4 (17.4)	N.S.
	25 ~ 29	9 (56.3)	12 (52.2)	
	30 ~ 34	3 (18.8)	4 (17.4)	
	35歳以上	1 (6.2)	2 (8.7)	
	不 明	1 (6.2)	1 (4.3)	
平均結婚年齢		28.1 ± 3.3	28.4 ± 3.9	
不 妊 期 間	2年未満	3 (18.8)	4 (17.4)	N.S.
	2~4未満	6 (37.6)	11 (47.8)	
	4~6未満	2 (12.5)	5 (21.7)	
	6~8未満	1 (6.2)	2 (8.7)	
	8~10未満	1 (6.2)	0 (0)	
	10年以上	2 (12.5)	1 (4.4)	
	不 明	1 (6.2)	0 (0)	
平均不妊期間		4.2 ± 3.3	3.7 ± 2.9	
配偶者の年齢	25歳未満	1 (6.2)	3 (13.1)	N.S.
	25 ~ 29	7 (43.8)	6 (26.1)	
	30 ~ 34	4 (25.0)	5 (21.7)	
	35歳以上	0 (0)	0 (0)	
	不 明	4 (25.0)	9 (39.1)	
配偶者の平均年齢		28.2 ± 2.8	27.6 ± 3.3	
合 併 症	な し	15 (93.7)	20 (87.0)	N.S.
	あ り	1 (6.3)	3 (13.0)	
既 往 歴	な し	15 (93.7)	21 (91.3)	N.S.
	あ り	1 (6.3)	2 (8.7)	
既 治 歴	な し	8 (50.0)	14 (60.9)	N.S.
	あ り	8 (50.0)	9 (39.1)	
既往歴歴の分類	HCG・HMG	12 (75.0)	17 (73.9)	—
	あ り	4 (25.0)	6 (26.1)	
	カリクレイン	16 (100)	22 (95.7)	
	あ り	0 (0)	1 (4.3)	
	そ の 他	9 (56.3)	19 (82.6)	
辜 丸 容 量	左 (ml)	15.9 ± 2.4	18.1 ± 5.2	—
	右 (ml)	16.3 ± 2.4	18.1 ± 4.7	

投与群で慢性前立腺炎、慢性肝炎などが3例みられたが、いずれも治療によりコントロールされていた。既治療は 6mg 投与群の8例、12mg 投与群の9例に施行されていたが、その効果はいずれも無効の判定であった。睾丸容量は 6mg 投与群では左側平均 15.9 ml、右側平均 16.3 ml、12mg 投与群では両側とも平均 18.1 ml であり、いずれも正常範囲内の値であった。

治療効果の判定は下記の判定基準により行なった。すなわち精子濃度の変化については以下のごとく分類した。

著効：正常化ないし $20 \times 10^6/\text{ml}$ 以上の増加

有効： $10 \sim 20 \times 10^6/\text{ml}$ の増加

やや有効： $10 \times 10^6/\text{ml}$ までの増加にはいたらないが治療前値と比較して増加が認められたもの

不変：治療前値と比較して $\pm 10 \times 10^6/\text{ml}$ 未満の変動で、その増減が改善と認められないもの

悪化： $10 \times 10^6/\text{ml}$ 以上の減少

精子運動率の変化については以下のごとく分類した。

著効：正常化ないし20%以上の改善

有効：10~20%の改善

やや有効：10%以上の改善にはいたらなかったが治療前値と比較して改善と認められたもの

不変：±10%未満の変動でその増減が改善と認められないもの

悪化：10%以上の低下が見られたもの、とした。

推計学的考察は、精液所見については Wilcoxon's paired sign rank test を用い、血清中と精漿中の V-B₁₂ 濃度、および臨床検査値については paired t test を用いて行なった。6 mg あるいは 12 mg 投与の両群間の効果判定、および総合評価の比較に関しては U 検定、X² 検定を用いた。

成 績

1. 精子濃度の変動および効果判定 (Fig. 1)

CH₃-B₁₂ 投与前および投与後で精子濃度を比較し得た症例は 6 mg 投与群15例、12 mg 投与群23例である。6 mg 投与群の治療前値は $(12.90 \pm 6.80) \times 10^6/\text{ml}$ (Mean \pm SD) で、治療後には $(18.87 \pm 12.58) \times 10^6/\text{ml}$ となり有意な増加を認めた ($p < 0.05$)。このうち3例は治療後に $40 \times 10^6/\text{ml}$ 前後となり、良好な改善が認められた。12 mg 投与群では治療前値は $(11.28 \pm 9.35) \times 10^6/\text{ml}$ で、治療後には $(12.28 \pm 9.71) \times 10^6/\text{ml}$ と増加を認めたが、有意差はみられなかった。この原因としては 12 mg 投与群には精子濃度が $10 \times 10^6/\text{ml}$ 以下の高度乏精子例が14例と半数以上含まれていたためではないかと考えられる。以上より精子濃度における

効果判定は、6 mg 投与群15例では著効2例、有効2例、やや有効5例、不変6例で有効率26.7%、やや有効5例を含めると有効率60.0%であった。また 12 mg 投与群23例では著効1例、有効5例、やや有効6例、不変10例、悪化1例で有効率26.1%、やや有効6例を含めると52.2%という成績であった。また両群間の有効率には有意差を認めなかった。

2. 精子運動率の変動および効果判定 (Fig. 2)

CH₃-B₁₂ 投与前に精子運動率が60%未満と異常を認めた 6 mg 投与群5例、12 mg 投与群11例について、治療による精子運動率の変動について検討した。6 mg 投与群では治療前は $42.8 \pm 10.2\%$ (Mean \pm SD)、治療後は $41.6 \pm 20.0\%$ で、精子運動率は治療前後で有意な変動を認めなかった。また 12 mg 投与群においても治療前は $43.5 \pm 14.4\%$ 、治療後は $49.0 \pm 22.9\%$ であり、同様に精子運動率は治療前後で有意な変動は認めなかった。精子運動率の効果判定結果は、6 mg 投与群5例では著効1例、不変4例で有効率20.2%、12 mg 投与群11例では著効3例、有効1例、やや有効2例、不変4例、悪化1例で有効率は36.4%、やや有効2例まで含めると 12 mg 投与群の有効率 54.6% という成績で、両群間の有効率には有意差を認めなかった。

3. 血清中 総 V-B₁₂ 濃度の変動 (Fig. 3)

CH₃-B₁₂ 投与による血清中総 V-B₁₂ 濃度の変動について、定期的な測定を行ない検討した。6 mg、12 mg

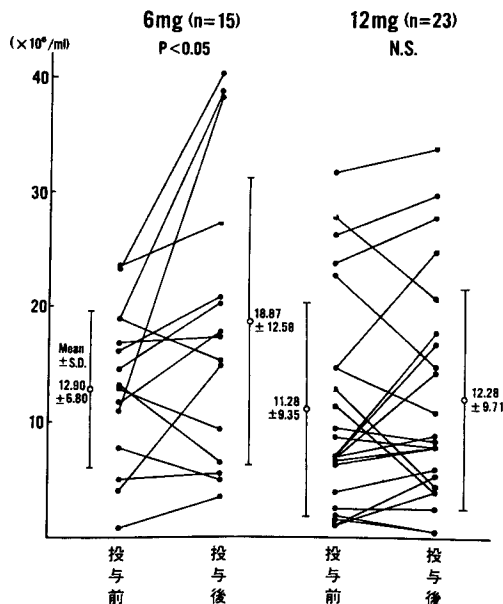


Fig. 1. 精子濃度の変動

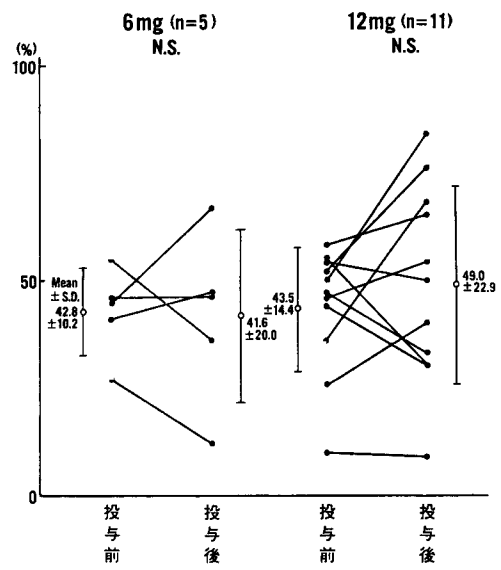


Fig. 2. 精子運動率の変動

投与群の投与前の血清中総 V-B₁₂ 濃度はそれぞれ $1,248.4 \pm 899.9$ pg/ml (Mean \pm SD), $1,093.1 \pm 626.2$ pg/ml であった。血清中総 V-B₁₂ 濃度は 6 mg 投与群, 12 mg 投与群とも投与開始 4 週目で前値の 2 倍程度に急増し, 以後の上昇は軽度で 12 週でピークとなった。16 週目の血清中総 V-B₁₂ 濃度は 6 mg 投与群では $2,775.0 \pm 599.5$ pg/ml, 12 mg 投与群では $2,962.3 \pm 1,087.9$ pg/ml であり, 両群とも投与前値より有意に上昇していた ($p < 0.01$)。また両群の血清中総 V-B₁₂ 濃度の変動には有意差を認めなかった。投与終了 1 カ月後の最終血清中総 V-B₁₂ 濃度は 6 mg 投与群では $2,781.1 \pm 598.8$ pg/ml, 12 mg 投与群では $2,816.1 \pm 1,141.8$ pg/ml と 16 週目より若干低値ではあるがなお高濃度を維持していた。

4. 精漿中総 V-B₁₂ 濃度の変動 (Fig. 4)

CH₃-B₁₂ 投与による精漿中総 V-B₁₂ 濃度の変動について検討した。6 mg 投与群, 12 mg 投与群の投与

前値はそれぞれ $1,260.6 \pm 502.3$ pg/ml (Mean \pm SD), $1,350.2 \pm 497.9$ pg/ml で, 血清中総 V-B₁₂ 濃度とはほぼ同様の値であった。精漿中総 V-B₁₂ 濃度は 6 mg 投与群, 12 mg 投与群とも 8 週目まではほぼ直線的に増加して投与前値の 3 倍程度となり, 以後はプラトーの状態であった。16 週目の精漿中総 V-B₁₂ 濃度は 6 mg 投与群では $3,980.9 \pm 1,251.1$ pg/ml, 12 mg 投与群では $3,718.9 \pm 1,355.8$ pg/ml であり, 両群とも投与前値に比較して有意に上昇しており (6 mg 投与群 $p < 0.001$, 12 mg 投与群 $p < 0.01$)。また両群間には有意差を認めなかった。投与終了 1 カ月後の最終精漿中総 V-B₁₂ 濃度は 6 mg 投与群では $3,980.5 \pm 1,252.4$ pg/ml, 12 mg 投与群では $3,687.7 \pm 1,380.7$ pg/ml であり, 16 週目とはほぼ同様な高濃度を維持していた。また両群とも CH₃-B₁₂ 投与後より精漿中総 V-B₁₂ 濃度が血清中総 V-B₁₂ 濃度より高値をとることより, CH₃B₁₂ は精漿中への移行が良好なことが示唆された。

5. 血中ホルモン値および臨床検査値の変動

(Table 2)

6 mg 投与群, 12 mg 投与群とも血中の LH, FSH, testosterone 値に有意な変動を認めなかった。臨床検査値では 12 mg 投与群の 1 例において軽度 GPT の上昇を認めたのみで, 統計学的には 6 mg 投与群, 12 mg 投与群とも有意な変動を示したものはなかった。

6. 副作用および中止, 脱落例

CH₃-B₁₂ 投与による副作用は 6 mg 投与群で 1 例に投与 4 日目より軀幹に発疹が出現し, 12 mg 投与群では 1 例に投与 8 週目で心窩部痛が出現したため, いずれも投与を中止した。また 12 mg 投与群の 2 例において無効と判定し, 本治療を中止して他治療に変更し

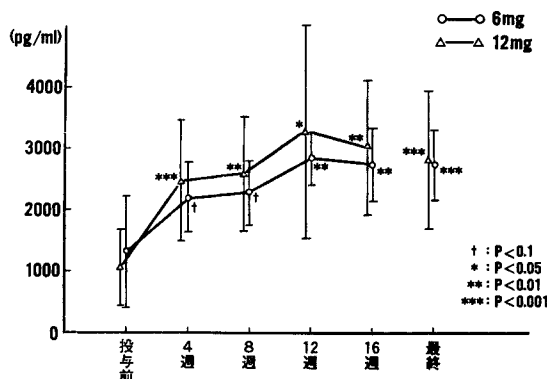


Fig. 3. 血清中総 vitamin B₁₂ 濃度の変動

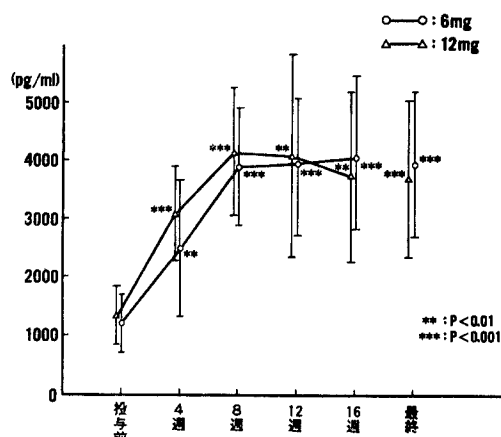


Fig. 4. 精漿中総 vitamin B₁₂ 濃度の変動

Table 2. 血中ホルモン値および臨床検査値の変動

検査項目			投与前	投与後	検定
6mg群	L H	(mIU/ml)	8.1 ± 2.4	7.9 ± 5.5	N.S.
	F S H	(mIU/ml)	11.0 ± 7.5	9.6 ± 10.4	N.S.
	テストステロン	(ng/ml)	432.8 ± 157.0	502.6 ± 203.6	N.S.
	G O T	(U/g)	21.0 ± 4.6	18.8 ± 5.8	N.S.
	G P T	(U/g)	20.8 ± 9.1	21.3 ± 11.9	N.S.
	L D H	(U/g)	346.0 ± 106.6	313.3 ± 95.8	$P < 0.1$
	A l - p	(U/g)	75.6 ± 23.5	72.4 ± 23.2	N.S.
	B U N	(mg/dl)	13.3 ± 2.7	13.5 ± 3.8	N.S.
	血清クレアチニン	(mg/dl)	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.1	N.S.
12mg群	L H	(mIU/ml)	11.8 ± 5.8	11.2 ± 6.3	N.S.
	F S H	(mIU/ml)	9.8 ± 7.4	9.5 ± 4.7	N.S.
	テストステロン	(ng/ml)	545.1 ± 191.4	472.2 ± 94.7	$P < 0.1$
	G O T	(U/g)	20.9 ± 6.5	20.5 ± 6.3	N.S.
	G P T	(U/g)	22.3 ± 10.6	23.4 ± 17.7	N.S.
	L D H	(U/g)	321.9 ± 86.2	331.2 ± 77.4	N.S.
	A l - p	(U/g)	70.2 ± 23.1	66.7 ± 26.6	N.S.
	B U N	(mg/dl)	13.6 ± 3.7	12.6 ± 2.9	N.S.
	血清クレアチニン	(mg/dl)	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1	N.S.

Mean \pm S.D.

た。その他に来院せず、転院などのため治療の途中で投与を中止したのは 6 mg 投与群の 2 例、12 mg 投与群の 3 例であった。

7. 総合評価

治療効果を総合的に判定すると 6 mg 投与群 16 例では著効 1 例、有効 5 例、やや有効 2 例、不変 7 例、判定不能 1 例で有効率 37.5%，やや有効の 2 例を含めると有効率 50.0% であった。12 mg 投与群 23 例では有効 9 例、やや有効 5 例、不変 7 例、悪化 2 例で有効率 39.1%，やや有効 5 例を含めると有効率 60.9% であった。また両群間の有効率には統計学的な有意差は認めなかった。なお 12 mg 投与群の 1 例において投与終了 8 週目に妻の受孕に成功し、3,300 g の健康な女児を得ている。

考 察

V-B₁₂ はメチル転換反応を介して DNA 合成に関与するとされ⁷⁾、神経細胞においては RNA 代謝への関与も示唆されている⁸⁾。臨床的には悪性貧血や各種神経疾患での有用性が示されているが、男子不妊症に対する検討は少ない。Blair ら⁹⁾が V-B₁₂ 投与により精液所見の著明な改善をみた 2 症例を報告して以来、V-B₁₂ は乏精子症に対する治療法として注目されたが、有用性を否定する報告¹⁰⁾もみられた。最近では木村ら⁴⁾が補酵素活性を有する V-B₁₂ である CH₃-B₁₂ を乏精子症の治療に用い、精子数および精子運動率の両者の改善に有効であったと報告した。彼らの使用した CH₃-B₁₂ 量は 1 日あたり 1,500 μg であった。健康成人に CH₃-B₁₂ の 500, 1,000, 1,500 および 3,000 μg の異なる大量を 1 回経口投与した場合に投与量に応じて血清中総 V-B₁₂ 濃度は上昇するが、500 μg および 1,000 μg ではその上昇に統計学的には有意差を認めないとする報告がある¹¹⁾。そこで今回著者は CH₃-B₁₂ を 1 日あたり 6 mg ないし 12 mg という超大量を投与することにより、乏精子症の治療を試みたわけである。一般に食品に含有される V-B₁₂ は胃、小腸内で胃液中の Castle の内因子と結合して小腸を下降し、主として回腸末端部から吸収される。他方、大量の V-B₁₂ が経口的に投与された場合には内因子の存在に関係なく拡散などの機序により吸収されるが、その吸収効率は悪いといわれている¹²⁾。今回の 1 日あたり、6 mg および 12 mg 投与における検討では、血清中総 V-B₁₂ 濃度の上昇は両群間で差を認めず、上記の吸収機序にも限界があることが示唆された。

精漿中への薬剤の移行について論じた報告は少なく、投与中の定期的な測定を試みた成績は著者の知る範囲

では報告されていない。木村ら⁴⁾は 1 日あたり 1,500 μg の CH₃-B₁₂ を投与した場合の精漿中総 V-B₁₂ 濃度の変動を検討し、投与前値は血清中総 V-B₁₂ 濃度の数倍高値であり、3 カ月の投与により精漿中総 V-B₁₂ 濃度は有意に上昇したと報告している。今回の検討では投与前の精漿中総 V-B₁₂ 濃度は血清中総 V-B₁₂ 濃度より若干高値ではあるが有意差は認めなかった。投与後の精漿中 V-B 濃度の変動は 6 mg 投与群、12 mg 投与群とも同様であり、投与後 8 週目まで直線的に増加して投与前値の 3 倍程度となり、以後はプラトー状態となるという結果であった。また投与後より精漿中総 V-B₁₂ 濃度が血清中総 V-B₁₂ 濃度より高値をとることより、V-B₁₂ は精漿中への移行が良好なことが示唆された。しかしこれは V-B₁₂ の薬剤的な特徴か、生体の生理的機序によるものかは不明であり、他の薬剤などによる追加試験を要するものと考えられる。

今回の CH₃-B₁₂ の大量投与による総合有効率は、6 mg 投与群では 37.5%，12 mg 投与群では 39.1% という結果であったが、両群とも高度乏精子症例を多数含んでいたことを考慮すると優れた治療成績であると考えられる。なお投与による血清中、精漿中総 V-B₁₂ 濃度の変動および有効率が 6 mg 投与群と 12 mg 投与群において差を認めなかったことより、投与量としては 6 mg が適当であると考えられた。文献的にも V-B₁₂ が男子不妊症の治療薬として有用であるとする臨床的報告^{3,4,13)}や、制癌剤の長期投与による spermatogenesis 障害に対する CH₃-B₁₂ の障害抑制作用についての実験的研究¹⁴⁾がみられる。これらの事実からも、CH₃-B₁₂ は今後男子不妊症の治療に試みるべき薬剤であると考えられる。

結 語

乏精子症例 39 例に対して、CH₃-B₁₂ を 1 日あたり 6 mg、ないし 12 mg の投与による治療を試みて以下の結果を得た。

1. CH₃-B₁₂ 大量投与による血清中、精漿中総 V-B₁₂ 濃度の上昇は、6 mg 投与群、12 mg 投与群において有意差を認めなかった。

2. CH₃-B₁₂ は精漿中への移行が良好なことが示唆された。またこの移行は 6 mg 投与群、12 mg 投与群において有意差を認めなかった。

3. CH₃-B₁₂ 大量療法の有効率は 6 mg 投与群では 37.5%，12 mg 投与群では 39.1% であり、乏精子症に対する有用な治療法であると考えられた。なお両群間の有効率に有意差を認めないことより、投与量としては 6 mg が適当であると考えられた。

4. CH_3B_{12} 大量投与において重篤な副作用の出現はみられなかったことより、安全性について問題はないものと考えられた。

本論文の要旨は日本アンドロロジー学会第5回学術大会において発表した。

稿を終るにあたり、今回使用した製剤である Ea0302 の提供をうけたエーザイ株式会社に感謝します。

文 献

- 1) 中本貴久・長藤達生・瀬尾一史・中原 満・久米隆・安川明広：男子不妊症の臨床統計。泌尿紀要 29：885～891, 1983
- 2) Sharp AA and Witts LJ: Seminal Vitamin B_{12} and sterility. Lancet II: 779, 1962
- 3) Stahlberg K-G: Studies on methyl- B_{12} in man. Scand JH, aematol Supopl 1: 1～99 1967
- 4) Kimura M, Orikasa S and Mitsukawa S: Effect of methylcobalamin on sperm counts and sperm motility in oligozoospermic cases. J Androl 2: 18, 1981
- 5) 木村正一・光川史郎・松田尚太郎・石川博夫・折笠精一：乏精子症の精子数，精子運動率に対する methylcobalamin の効果。日不妊会誌 26：408～413, 1981
- 6) 那須誉人・滝原博史・平山 嗣・越戸克和・酒徳治三郎：新しい睾丸測定器（Orchidometer）について。日不妊会誌 24：12～25, 1979
- 7) Beck WS, Goulian M and Kashket S: The role of vitamin B in deoxy-ribonucleic acid synthesis: Studies of a model megaloblast. Trans Assoc Am Physicians 128: 343～361, 1965
- 8) 中沢恒幸・小宮英靖・菅野剛史 ビタミン B_{12} および葉酸欠乏食飼育シロネズミの脊髄神経細胞内 RNA, DNA の動態。ビタミン 42：275～279, 1970
- 9) Blair J H, Stearns HE and Simpson GM: Vitamin B_{12} and fertility. Lancet I: 49, 1968
- 10) Hirwe R, Jathar VS, Dasai S and Satoskar RS: Vitamin B and potential fertility in male lactovegetarians. J biosoc Sci 8: 221～227, 1976
- 11) 田中信夫・山崎泰範・山田 尚・鈴木英史・佐野茂顕・永野 允・木下健策：ビタミン B_{12} の生体内運命。神経系とメチル B_{12} 黒岩重五郎編，協和企画通信 pp. 5～22, 1981
- 12) Okuda K: Vitamin B_{12} absorption in rats-studies by a "loop" technique. Am J Physiol 199: 84～90 1960
- 13) 落合京一郎・駒瀬元治・根岸壮治・皿田敏之・高木健太郎：男子不妊症の治療。第Ⅲ報。ビタミン B_{12} 療法について。日不妊会誌 14：243, 1969
- 14) 木村正一・折笠精一：制癌剤投与ラットの Spermatogenesis に対する Methylcobalamin の効果。基礎と臨床 18：575～583, 1984

(1986年9月29日迅速掲載受付)